Ueber das

Thiopyrin und seine Derivate

Inaugural-Dissertation

der

hohen philosophischen Fakultät der Universität Rostock

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt

von

Hans Bindewald

aus Salzwedel

Rostock

Carl Hinstorffs Buchdruckerei

1902

Referent: Herr Prof. Dr. Michaelis.

Dem

Andenken meiner lieben Braut,

Fräulein Dora Vorbrodt.

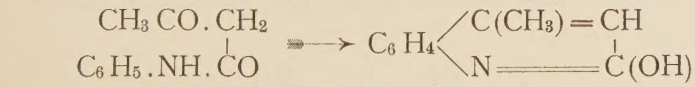
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549205_0158

Einleitung.

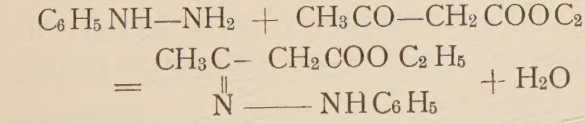
Im Jahre 1883 veröffentlichte L. Knorr[1] eine neue Synthese zur Herstellung von Chinolinderivaten.

Er liess gleiche Moleküle Acetessigester und Anilin unter Luftabschluss bei 110° C auf einander einwirken und gelangte so durch Condensation zu dem Acetessigsäureanilid, welches durch Behandeln mit concentrierter Schwefelsäure glatt in das γ-Methyl-α-oxychinolin überging:[2]



Acetessigsäureanilid — γ-Methyl-α-oxychinolin

Ganz anders verlief die Einwirkung von Phenylhydrazin auf Acetessigester. Es bildete sich hierbei zuerst nach der allgemeinen Wirkung des Phenylhydrazins auf Ketone der Phenylhydrazinacetessigester unter Austritt von Wasser:



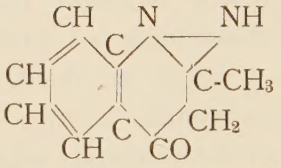
[1] Ber. XVI. 2593

[2] Ann. 236, 83, 112.

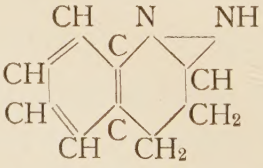
Dieser Ester ging beim Erwärmen unter Austritt von Alkohol in eine sehr beständige Verbindung über:[1]

$$\begin{matrix} CH_3\,C{-}CH_2{-}COO\,C_2H_5 \\ \quad\Vert \\ \quad N{-}\!-\!-\!-NH.C_6H_5 \end{matrix} = C_{10}H_{10}N_2O + C_2H_5OH$$

Viele Eigenschaften des so erhaltenen Körpers erinnerten Knorr an das α-Oxychinolin oder Carbostyril. Er war unzersetzt destillierbar, zeigte basische und saure Eigenschaften, letztere jedoch in stärkerem Maasse, da er sich auch in Ammoniak auflöste. Er gab diesem Körper zuerst die Formel:[2]



und nannte ihn Oxymethylchinizin, welches er als ein Derivat des Chinizins, einer hypothetischen Base von der Formel



auffasste. Er stützte die aufgestellte Formel auf folgende Thatsachen:[3]

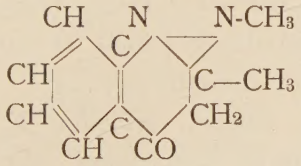
Bei der Condensation des Phenylhydrazinacetessigesters unter Alkoholaustritt verbindet sich die Aethoxygruppe mit einem Wasserstoffatom des Benzol-

[1]) Ber. XVI. 2597
[2]) Ber. XVII. 546
[3]) Ber. XVII. 2034

kerns und nicht der benachbarten Methylengruppe zu C_2H_5OH, denn letztere findet sich noch im Methyloxychinizin vor, was Knorr durch Einwirkung von salpetriger Säure auf letzteres bewies. Er erhielt so dasselbe Isonitrosomethyloxychinizin, das auch durch Condensation von Isonitrosoacetessigester mit Phenylhydrazin gewonnen wird.

Die Eigenschaften des Methyloxychinizins entsprachen der aufgestellten Formel. Es hatte basischen und sauren Charakter; durch Ersatz der Imidogruppe durch Alkoholreste erhielt er Basen ohne saure Eigenschaften von stark antipyretischer Wirkung. So gelangte er bei der Methylierung der neuen Base zum Dimethyloxychinizin[1], welches er Antipyrin nannte.

Er erhielt es beim Erhitzen eines Gemenges gleicher Teile Methyloxychinizin, Jodmethyl und Methylalkohol im Rohr auf 100° C:



Es zeigte sich, dass die Löslichkeit des Methyloxychinizins durch die Einführung der Alkylgruppe bedeutend zunahm, denn das Antipyrin löste sich leicht in Wasser.

In der Absicht, über die bei der Chinizinbildung verlaufenden Reaktion näheren Aufschluss zu gewinnen, untersuchte Knorr die Condensation von verschiedenen substituierten Acetessigestern mit Phenylhydrazin.

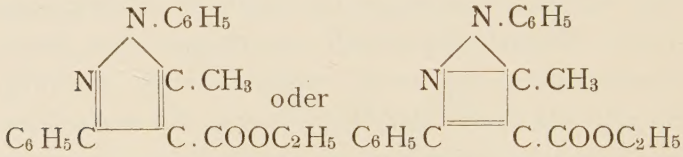
[1]) Ber. XVII. 549

Bei der Einwirkung von Benzoylacetessigester auf Phenylhydrazin gelangte er so zu einem Körper von der empirischen Formel $C_{19}H_{18}N_2O$, der durch Austritt zweier Moleküle Wasser entstanden war.

Der Verlauf der Reaktion ist folgender:

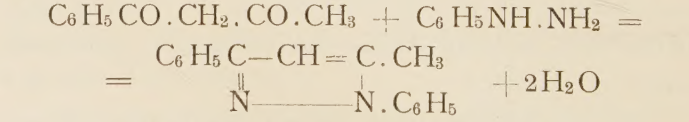
$$C_{13}H_{14}O_4 + C_6H_8N_2 = C_{19}H_{18}N_2O_2 + 2H_2O.$$

Nach eingehendem Studium fanden Knorr und A. Blank,[1] dass dieser Körper der Carbonsäureester einer tertiären Base ist und ihm eine der beiden Formeln zukommt:



Der Körper erschien als Derivat eines Pyrrols, in welchem ein Methinradikal durch dreiwertigen Stickstoff ersetzt ist, er nannte ihn deshalb Diphenylmethylpyrazolcarbonsäureester. Durch Verseifen und Kohlensäureabspaltung erhielt er aus diesem Ester das 1,3 Diphenyl-5-methylpyrazol.

Denselben Körper erhielten E. Fischer und C. Bülow[2] durch Einwirkung von Phenylhydrazin auf das Benzoylaceton:



1,3-Diphenyl-5-methylpyrazol

Ähnliche Resultate erhielt Knorr in Gemeinschaft mit A. Blank bei der Einwirkung von Phenyl-

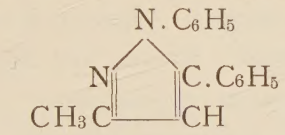
[1]) Ber. XVIII. 311

[2]) Ber. XIII. 2131

hydrazin auf Benzalacetessigester. Er fand, dass diese beiden in der Kälte im Sinne folgender Gleichung reagieren:[1]

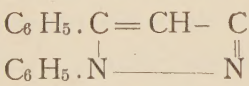
$$C_{13}H_{14}O_3 + C_6H_8N_2 = C_{11}H_{18}N_2O_2 + H_2O + H_2.$$

Das so erhaltene Produkt ergab sich mit dem oben beschriebenen Diphenylmethylpyrazolcarbonsäureester als isomer. Durch Verseifen und Kohlensäureabspaltung liess es sich in das isomere 1,5 Diphenyl-3-methylpyrazol überführen, wie folgende Formel zeigt:



Dieselbe Base wurde erhalten bei direkter Einwirkung von Benzalaceton auf Phenylhydrazin:[2]

$$C_6H_5.CH=CH.CO.CH_3 + C_6H_5NH.NH_2 =$$

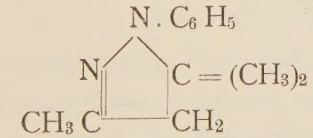


$$+ H_2O + H_2.$$

1,5 Diphenyl-3-methylpyrazol

Beide so erhaltenen Pyrazole unterschieden sich nur durch den Schmelzpunkt; Knorr fasste sie infolge ihrer ähnlichen Eigenschaften als Angehörige einer Körperklasse auf.

Bei der Einwirkung von Phenylhydrazin auf Mesityloxyd $(CH_3)_2\ C=CH.CO.CH_3$ erhielt E. Fischer[3] das 1-Phenyl-3,5,5-trimethylpyrazolin:



[1]) XVIII, 931
[2]) Ann: 238, 140
[3]) Ann. 238, 141

Derselbe Versuch mit Acroleïn $CH_2 = CH.CHO$ ergab durch Umlagerung des Acroleïnphenylhydrazons das 1-Phenylpyrazolin:

Acroleïnphenylhydrazon — 1-Phenylpyrazolin

Durch Abspalten von zwei Wasserstoffatomen entstehen aus den Pyrazolinen die Pyrazole. Aus diesen Untersuchungen folgerte Knorr, dass die meisten ungesättigten Ketone und Aldehyde befähigt seien mit primären aromatischen Hydrazinen zu Pyrazolderivaten zusammenzutreten.

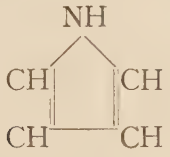
Während man so sauerstofffreie Pyrazolbasen erhält, gelangt man zu sauerstoffhaltigen, wenn an Stelle der ungesättigten Ketone oder Aldehyde die entsprechenden ungesättigten Säuren, an Stelle der β-Diketone β-Ketonsäuren auf die primären aromatischen Hydrazine einwirken.

Eine β-Ketonsäure stellt die Acetessigsäure dar. Es war daher nach den vorhergegangenen Untersuchungen sehr wahrscheinlich, dass auch das Condensationsprodukt des Acetessigesters mit Phenylhydrazin ein Pyrazolderivat sei, dass also die oben angeführten Chinizinderivate als Abkömmlinge des Pyrazols aufzufassen seien.

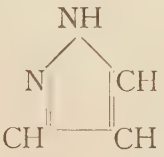
Schon im Anfange seiner Untersuchungen war Knorr geneigt dieselben als Pyrazolderivate aufzufassen,[1] jedoch veranlassten ihn dann die oben an-

[1]) D. R.-P. Nr. 26429 v. 8. III. 84.

geführten Gründe der Chinizinformel den Vorzug zu geben. Nach der neuen Anschauung leiten sich diese Verbindungen von dem Pyrrol resp. Pyrazol ab, dessen Constitution durch Ersatz einer der Imidgruppe benachbarten Methingruppe durch Stickstoff gegeben ist:

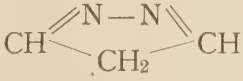


Pyrrol

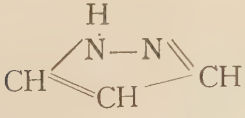


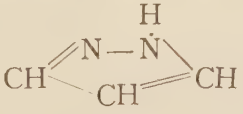
Pyrazol

Das an Stickstoff gebundene Wasserstoffatom ist sehr leicht beweglich, so dass das 3- und 5-Methylpyrazol[1] identisch sind. Daraus ist gefolgert worden, dass das Pyrazol gleich dem Benzol fliessende Bindungen besitzt, wobei das Imidwasserstoffatom zwischen den beiden Stickstoffatomen zu oscillieren vermag. Deshalb stellte Knorr für das Pyrazol neben der symmetrischen Formel



als Schwingungsphasen die beiden Iminformen auf:



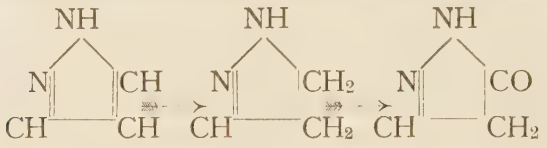


Es giebt nun Pyrazole mit freier Imidgruppe, alkylsubstituierte und phenylsubstituierte Pyrazole.

Bei der Reduktion gehen sie durch Addition von zwei Atomen Wasserstoff in Pyrazoline über,

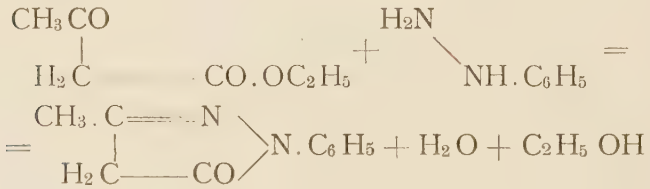
[1]) Ann. 279, 192

aus denen man durch Ersatz von zwei Wasserstoffatomen gegen ein Sauerstoffatom die Pyrazolone erhält:



Pyrazol Pyrazolin Pyrazolon

Die Pyrazolonbildung bei der Einwirkung des Acetessigesters auf das Phenylhydrazin kann man sich nach der neuen Formel folgendermassen veranschaulichen:



1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon

Dass dieser Körper wirklich ein Pyrazolderivat ist, ging daraus hervor, dass derselbe bei der Destillation mit Zinkstaub[1] das 1-Phenyl-3-methylpyrazol ergab. Das Methylen des Acetessigesters fand sich noch unverändert im Phenylmethylpyrazolon vor. Das beim Behandeln desselben mit Jodmethyl, wie oben angegeben, entstehende Antipyrin bildet sich dann, indem das Molekül eine tiefeingreifende Veränderung erfährt. Dieser Körper enthielt kein Methylen mehr, sondern eine Methingruppe, was Knorr zu der oben angeführten falschen Auffassung[2] führte.

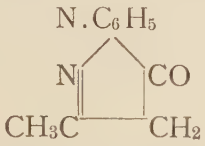
---

[1]) Ann. 238, 148

[2]) Ann. 238, 160 u. 205

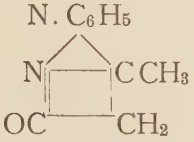
Für das Phenylmethylpyrazolon war die oben angegebene Formel sehr wahrscheinlich:

I.



Ausserdem war jedoch noch die Concurrenzformel möglich:

II.



Der Entscheid zwischen beiden Formeln fiel mit der Frage nach der Constitution des Phenylhydrazinacetessigesters zusammen, für welchen Körper auch zwei Concurrenzformeln[1] bestehen.

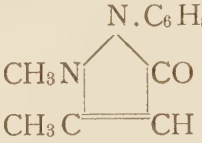
Wichtige Gründe entschieden zu Gunsten der Formel I, welcher Knorr den Vorzug gab. Hiermit standen die zahlreichen Reaktionen und Eigenschaften des Phenylmethylpyrazolons in vollem Einklang.

Das Antipyrin entstand dann bei der Methylierung, indem dieselbe unter Druck vorgenommen wurde. Er fasste es als ein eigentümliches Dimethylpyrazolon auf, und nannte es 1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-isopyrazolon. Aus der synthetischen Darstellung des Antipyrins aus Acetessigester und symmetrischem Methylphenylhydrazin[2] geht hervor, dass das Methyl am Stickstoff gebunden ist. Dieses ergab bei gleich-

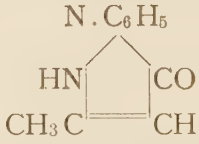
---

[1]) Ann. 238, 150
[2]) Ann. 238, 203

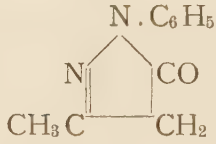
zeitiger Berücksichtigung seiner Abstammung vom Phenylmethylpyrazolon die Formel:



Wie bereits erwähnt, ist hier an Stelle der Methylengruppe die Methingruppe getreten. Dadurch erschien das Antipyrin Knorr als ein Derivat einer Muttersubstanz,

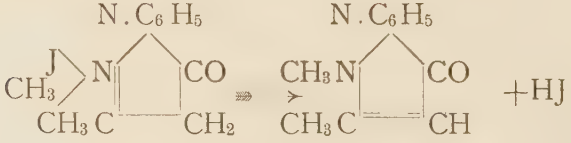


die man als labiles Phenylmethylpyrazolon vom stabilen



unterscheiden kann.

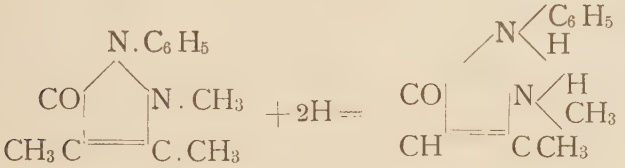
Man kann sich den Verlauf der Antipyrinreaktion auch so erklären, dass das Phenylmethylpyrazolon zunächst Jodmethyl addiert, sich dann sofort in jodwasserstoffsaures Antipyrin umlagert und zuletzt Jodwasserstoff abspaltet;



Durch die späteren Untersuchungen von J. W. Brühl,[1] der Natrium und Kohlensäure auf Antipyrin

[1]) Ber. XXV. 774

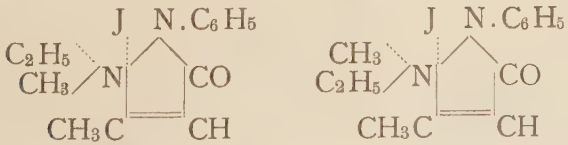
einwirken liess, fand Knorr eine weitere Bestätigung seiner Formel. Es bildete sich so durch Ringsprengung das β-Methylamidocrotonsäureanilid, indem eine Aufspaltung zwischen den Stickstoffatomen erfolgte:



Nachdem einige Zeit die Diskussion über die Constitution des Antipyrins abgeschlossen schien, wurde dieselbe in Folge des eigentümlichen Verhaltens des Antipyrins gegen Jodalkyle wieder zweifelhaft.

Bringt man Antipyrin mit Jodmethyl oder Jodäthyl zusammen, so vereinigen sich diese leicht bei mässiger Temperatur zu quaternären Jodiden.

Knorr fand nun, dass das Jodäthylat des Antipyrins isomer ist mit dem Jodmethylat des 1-Phenyl-2-äthyl-3-methyl-5-pyrazolons[1] (Homoantipyrin). Als wahre Antipyrinjodalkylate müssten beide Verbindungen folgende Formeln besitzen,



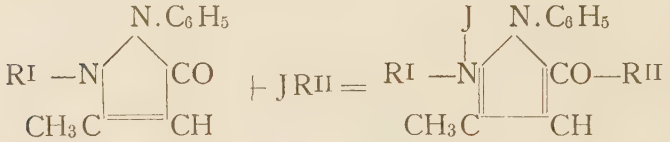
also identisch sein. Sie unterschieden sich aber durch ihre Krystallform und durch ihr Verhalten in der Wärme.

---

[1]) Ann. 293, 3

Es ergab sich nämlich, dass die Additionsprodukte des Antipyrins mit Jodalkylen nicht wahre Additionsprodukte, sondern Jodalkylate der Phenoläther des Pyrazolons sind.[1] Um ihre Abstammung vom Antipyrin zu kennzeichnen, nannte er sie Antipyrinpseudojodalkylate.

Ihre Bildung wird durch folgende Gleichung wiedergegeben:



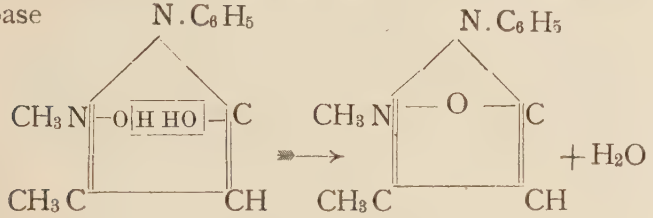
Diese Jodalkylate weichen, abgesehen von der merkwürdigen Bildung, auch in ihrem Verhalten gegen Alkalien und beim Schmelzen von den gewöhnlichen quaternären Verbindungen völlig ab. Beim Schmelzen zerfallen sie nicht in Jodalkyle und Phenoläther, sondern in Jodalkyle und Antipyrine. Durch Alkalien werden sie schon in der Kälte langsam in Antipyrine zurückverwandelt. Die Vereinigung mit Jodalkylen erinnerte Knorr an die Einwirkung von Halogenalkylen auf gewisse Betaïne.[2] Beispiele zeigten, dass der eigenartige Verlauf der Addition von Halogenalkylen unter Bildung quaternärer Jodide von Phenoläthern eine für Phenolbetaïne charakteristische Reaktion ist.

---

[1]) Ann. 293, 5

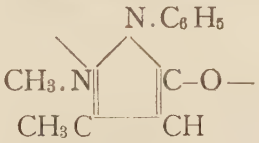
[2]) Ann. 293, 24

In Folge dieser Thatsachen konnte man das Antipyrin als ein inneres Salz der Phenolammoniumbase



auffassen.

Veranlasst durch den Vergleich[1] des Antipyrins mit dem Betaïn des o-Oxyphenyltrimethylammoniumhydroxydes, kam Knorr jedoch zu dem Ergebnis, die Phenolbetaïnformel zu verwerfen. Nach seiner Ansicht reagiert Antipyrin mit Jodalkylen in der Kälte wie eine ungesättigte Verbindung der Form:

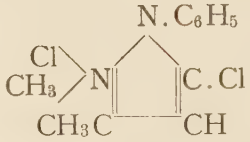


Nun schlummerte die Untersuchung des Antipyrins lange Zeit, bis durch die Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf dasselbe dem Forschen ein grosses Feld geöffnet wurde.

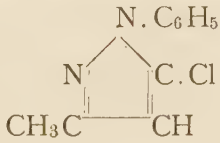
A. Michaelis und H. Röhmer[2] liessen das Phosphoroxychlorid auf verschiedene Pyrazolone einwirken und fanden so bei der Einwirkung desselben auf das Antipyrin, dass zwei Reaktionsprodukte entstehen: ein fester, gut krystallisierender Körper und in bedeutend geringerer Menge ein farbloses Öl.

[1]) Ann. 293, 27
[2]) Ber. XXXI. 2907

Durch die weiteren Untersuchungen dieser Reaktionsprodukte durch A. Michaelis und R. Pasternack[1] ergab sich, dass das Hauptprodukt der Reaktion, der feste Körper, das Chlormethylat des 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols von folgender Formel war:



Das entstehende Öl wurde als das diesem Chlormethylate zu Grunde liegende Chlorpyrazol erkannt:



1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol

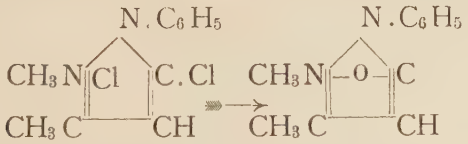
Aus der festen Verbindung ist es durch Abspalten von Chlormethyl erhalten worden. Andererseits kann es wieder leicht in sein Chlormethylat umgewandelt werden. So erhält man beim Erhitzen des Phenylmethylchlorpyrazols mit Jodmethyl im Einschmelzrohr das Jodmethylat, welches beim Kochen seiner wässerigen Lösung mit Chlorsilber in das Chlormethylat zurückverwandelt wird. Als alleiniges Produkt erhielten A. Michaelis und H. Röhmer[2] das Chlorpyrazol durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf das 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon. Die Reaktion läuft darauf hinaus, dass das Sauerstoff-

[1]) Ber. XXXII. 2398
[2]) Ber. XXXI. 2907

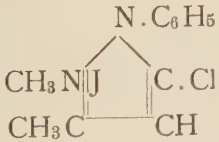
atom des Pyrazolons mit einem Wasserstoffatom austritt, während an das Kohlenstoffatom 5, an dem vorher Sauerstoff gebunden war, ein Chloratom tritt. A. Michaelis und R. Pasternack[1] stellten durch ihre Untersuchungen fest, dass durch die Einwirkung von wässrigem oder besser alkoholischem Alkali auf das Chlormethylat des 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols Antipyrin gebildet wird, indem die beiden Chloratome des Chlormethylates durch Sauerstoff ersetzt werden. Der chemische Vorgang ist folgender:

$$C_{11}H_{12}N_2Cl_2 + 2NaOH = C_{11}H_{12}N_2O + 2NaCl + H_2O.$$

Diese Reaktion ist schwieriger nach der Knorr'schen Antipyrinformel zu erklären, leichter durch die von ihm bereits in Erwägung gezogene Phenolbetaïnformel. Ein Vergleich der Strukturformel des Antipyrins mit der des Chlormethylates des 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols lässt so den Übergang beider Körper in einander erklärlich erscheinen:

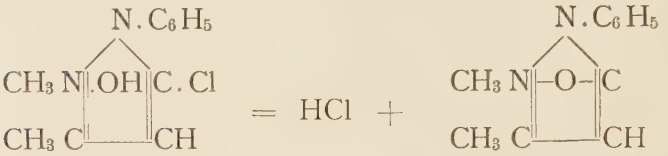


Nach dieser Formel kann man auch das Jodmethylat des genannten Chlorpyrazols leicht in Antipyrin übergeführt denken, da das Jodatom in 2-Stellung am N, das Chloratom in 5-Stellung am C gebunden ist:



[1]) Ber. XXXII. 2399

Auch die Umlagerung des Ammoniumhydroxydes des Chlorpyrazols in Antipyrin kann besser nach der Phenolbetaïnformel erklärt werden:



Wie Michaelis und H. Behn[1] fanden, setzt sich die hierbei gebildete Salzsäure mit noch unverändertem Ammoniumhydroxyd unter Bildung des Chlorides um, so dass man zwei Gleichungen annehmen muss:

$C_{10}H_9ClN_2(CH_3.OH) = C_{11}H_{12}N_2O + HCl$

$HCl + C_{10}H_9ClN_2(CH_3.OH) = C_{10}H_9N_2Cl(CH_3.Cl) + H_2O.$

In der That fanden sie, dass der Rückstand beim Eindampfen aus gleichen Molekülen Antipyrin und Antipyrinchlorid, wie das Chlormethylat des Phenylmethylchlorpyrazols hier der Kürze halber genannt werden soll, besteht.

Für den Constitutionsbeweis des Antipyrins war auch die nun folgende Arbeit von Wichtigkeit.

Die Zugehörigkeit des Schwefels zur Sauerstoffgruppe liess vermuten, dass die beiden Chloratome im Antipyrinchlorid auch durch Schwefel ersetzt werden können. Auf Veranlassung des Herrn Professor A. Michaelis habe ich eine Untersuchung in dieser Richtung ausgeführt, im Verlauf derer es mir in der That gelang, ein geschwefeltes Antipyrin[2]

[1]) Ber. XXXIII, 2595.
[2]) Ber. XXXIII, 2873.

zu erhalten. Zu diesem Zwecke liess ich die dem Kaliumhydroxyd entsprechende Schwefelverbindung, das Kaliumsulfhydrat, auf das Antipyrinchlorid einwirken.

Der Versuch zeigte, dass die Reaktion mit grosser Leichtigkeit erfolgt, was durch folgende Formel veranschaulicht wird:

$$C_{11}H_{12}N_2Cl_2 + 2\,KSH = C_{11}H_{12}N_2S + 2\,KCl + H_2S.$$

Beim Zusammenbringen alkoholischer Lösungen gleicher Gewichtsteile des Antipyrinchlorides und Kaliumsulfhydrats findet sofort unter starker Erhitzung Reaktion statt, indem sich Schwefelwasserstoff entwickelt und auch, wenn gleich nicht stark, der Geruch nach Schwefelalkyl auftritt. Das so erhaltene Thioantipyrin oder, wie es besser kürzer genannt werden soll, das Thiopyrin entsteht ebenso leicht durch Einwirkung des Jodmethylates des 1-Phenyl-3-methyl-5 chlorpyrazols auf das Kaliumsulfhydrat nach folgender Reaktion:

$$C_{11}H_{12}N_2J.Cl + 2\,KSH = C_{11}H_{12}N_2S + KCl + KJ + H_2S.$$

Das Thiopyrin ist im allgemeinen dem Antipyrin ähnlich, es bildet mit einem Molekül Säure Salze, löst sich leicht in Wasser und hat denselben bitteren Geschmack. Andererseits ist es auch wieder ganz verschieden von demselben.

Wie aus den Arbeiten von Knorr[1] hervorgeht, ist die 4-Stellung (d. i. die am weitesten vom Stickstoff entfernte Stellung) beim Antipyrin durch ein-

[1]) Ann 238, 216.

tretendes Halogen bevorzugt. So wurde z. B. leicht ein 4-Bromantipyrin erhalten, während beim Thiopyrin Halogen den Schwefel bevorzugt. Ein 4-Bromthiopyrin ist nur indirekt darzustellen, wie aus dem experimentellen Teile ersichtlich ist. Dann fällt sofort die leichte Oxydierbarkeit des Schwefels in's Auge. Durch Behandeln mit Salpetersäure, durch Einleiten von Chlor oder durch Zufügen von Brom zu wässeriger Thiopyrinlösung wird stets das Oxydationsprodukt erhalten, während beim Antipyrin der Nitrokörper oder die entsprechende Chlor- resp. Brom-Verbindung entsteht. In Chloroformlösung jedoch addiert Thiopyrin leicht Brom, Chlor oder Jod. Es ist überhaupt ein sehr reaktionsfähiger Körper. Jodmethyl und Benzoylchlorid werden leicht angelagert, letzteres bereits in der Kälte. Durch Oxydationsmittel wie HNO_3, $KMnO_4$, Cl oder Brom wird es, wie oben bereits angeführt, in wässeriger Lösung in das Oxydationsprodukt verwandelt. Aus salzsaurer und schwefelsaurer Lösung schiessen die entsprechenden Salze in gut ausgebildeten Krystallen an. Ferrocyankalium ruft in salzsaurer Lösung einen weissen, Ferricyankalium einen grünen Niederschlag hervor. Desgleichen wird die salzsaure Lösung durch Platinchlorid- und Quecksilberchloridlösung sofort gefällt.

Zum Unterschied von Antipyrin liegt der Schmelzpunkt bei 166° C, auch wird eine wässerige Thiopyrinlösung durch Eisenchlorid nicht wie beim Antipyrin blutrot gefärbt, sondern es tritt je nach

der Verdünnung nur eine vorübergehende schwächere oder stärkere Grünfärbung auf.

Als besonderes Reagenz auf Thiopyrin und seine Salze dient die schweflige Säure, welche beim Hinzufügen zu einer wässerigen Lösung einen gelben, schön krystallinischen Niederschlag hervorruft. Für das Thiopyrin ist die Phenolbetaïnformel auch die wahrscheinlichere, da eine so leichte Verschiebbarkeit des Schwefelatoms vom Stickstoff und Kohlenstoff ganz an Kohlenstoff, wie hier die Thiopyrazolonformel voraussetzen würde, sehr unwahrscheinlich ist.

In der Patentschrift Nr. 113 384 vom 19. Juli 1899 beschreibt E. Silberstein[1] Verbindungen, die durch Erhitzen von Anilin oder Toluidin mit Antipyrin und Phosphoroxychlorid erhalten werden. Dieselben sind so zusammengesetzt, dass das Sauerstoffatom des Antipyrins durch den Anilinrest: $=N-C_6H_5$ oder durch den Toluidinrest: $=N-C_7H_7$ ersetzt ist.

Es ist jetzt also folgende Verbindungsreihe bekannt:

$C_{11}H_{12}N_2Cl_2$	$C_{11}H_{12}N_2O$	$C_{11}H_{12}N_2S$	$C_{11}H_{12}N_2.N.C_6H_5$
Antipyrin-chlorid	Antipyrin	Thiopyrin	Condensationsprodukt von Antipyrin u. Anilin

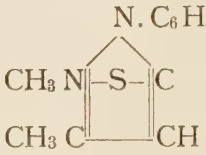
Letztere von Silberstein erhaltene Verbindung wurde von A. Michaelis und E. Gunkel[2] durch direkte Einwirkung von Anilin auf das Antipyrinchlorid erhalten, sie nannten die Base Anilopyrin.

Aus der Bildung des Antipyrins, des Thiopyrins und des Anilopyrins folgt, dass die Chloratome des

[1]) D. R.-P. Nr. 113 384,
[2]) Ber. XXXIV, 723.

Antipyrinchlorides direkt durch Sauerstoff, Schwefel, den Anilinrest ersetzt werden, sodass also auch diese Radikale wie die Chloratome direkt mit Stickstoff und Kohlenstoff verbunden sein müssen.

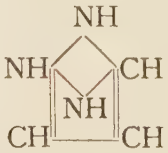
Dadurch ist für das Thiopyrin folgende Formel gegeben:



Thiopyrin

Durch Einwirkung von Ammoniumcarbonat auf Antipyrinchlorid erhielten A. Michaelis und E. Gunkel[1] das dem Anilopyrin entsprechende Iminopyrin von der Formel: $C_{11} H_{12} N_2 . NH$.

Anilopyrin und Iminopyrin enthalten ihrer Bildungsweise nach zwei mit einander verbundene oder in einander geschobene Fünfringe, deren Muttersubstanz eine Art Dipyrazol

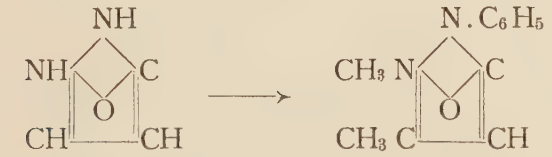


sein würde. Bei dieser Formel kommen die beiden Fünfringe hauptsächlich und der betaïnartige nur nebenbei in Frage, so dass die Einwürfe Knorr's gegen die Betaïnformel abgeschwächt erscheinen.

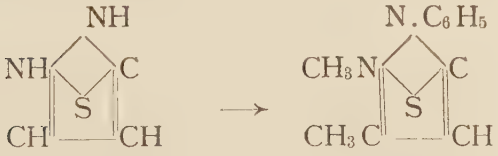
---

[1]) Ber. XXXIV, 726.

Von diesem Dipyrazol kann man sich durch Substitution einer NH-Gruppe durch Sauerstoff oder Schwefel Ringsysteme abgeleitet denken, welche die Muttersubstanzen des Antipyrins und Thiopyrins sein würden:



5,2-Oxypyrazol — Antipyrin

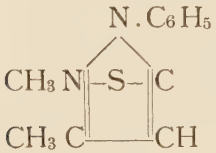


5,2-Thiopyrazol — Thiopyrin

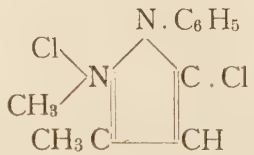
Experimenteller Teil.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-5,2-thiopyrazol.

„Thiopyrin“



Als Ausgangspunkt für die Darstellung des Thiopyrins diente das von A. Michaelis und R. Pasternack[1] untersuchte Chlormethylat des Phenylmethylchlorpyrazols, welches durch dreistündiges Erhitzen eines Gemisches von 100 Gramm Antipyrin[2] und 120 Gramm Phosphoroxychlorid auf 150° C am Rückflusskühler in guter Ausbeute erhalten wurde:



[1]) Ber. XXXII 2398.

[2]) Der Direktion der Fabrik „Farbwerke, vorm. Meister, Lucius und Brüning“ sage ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank für die gütige Überlassung einer grösseren Quantität Antipyrin.

Die Umsetzung des Antipyrins mit Phosphoroxychlorid beruht, wie folgende Gleichung zeigt, auf Austausch des Sauerstoffatoms gegen zwei Atome Chlor:

$C_{11} H_{12} N_2 O$ Antipyrin ⟶ $C_{11} H_{12} N_2 Cl$ Chlormethylat des Phenylmethylchlorpyrazols.

Ein kleiner Teil dieses Chlormethylates zerfällt dann nach der Gleichung:

$$C_{11} H_{12} N_2 Cl_2 = C_{10} H_9 N_2 Cl + CH_3 Cl.$$

Das so gebildete Phenylmethylchlorpyrazol kann durch Behandeln mit Jodmethyl in ein Jodmethylat verwandelt werden, welches durch Behandeln seiner wässerigen Lösung mit Chlorsilber ein Chlormethylat liefert, das mit dem aus Antipyrin und Phosphoroxychlorid erhaltenen völlig identisch ist.

Zur Herstellung des Thiopyrins bereitet man sich je eine alkoholische Lösung von gleichen Gewichtsmengen des Antipyrinchlorides, wie das Chlormethylat des Phenylmethylchlorpyrazols hier der Kürze halber genannt werden soll, und frisch dargestellten, chemisch reinen Kaliumsulfhydrats. Dieses giesst man nach und nach unter Umschwenken und Abkühlen, da sofort unter starker Erhitzung Reaktion stattfindet, in die Antipyrinchloridlösung. Es findet unter Entwicklung von Schwefelwasserstoff der Austauch der beiden Chloratome durch Schwefel statt unter Abscheidung von Chlorkalium nach der Gleichung:

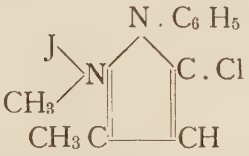
$$C_{11} H_{12} N_2 Cl_2 + 2 K S H = C_{11} H_{12} N_2 S + 2 K Cl + H_2 S.$$

Ein Molekül Antipyrinchlorid tritt also mit zwei Molekülen Kaliumsulfhydrat in Reaktion unter Abscheidung von Chlorkalium und Bildung von Schwefelwasserstoff. Das hierbei ausgeschiedene Chlorkalium wurde abfiltriert und in die alkoholische Lösung so lange trockene Kohlensäure eingeleitet, bis eine Abscheidung von Kaliumcarbonat nicht mehr wahrzunehmen war. Das ausgeschiedene Salz wurde von der alkoholischen Flüssigkeit getrennt und einige Male mit Alkohol ausgezogen. Die Filtrate wurden vereinigt und die Hauptmenge des Alkohols, der intensiven Geruch nach Schwefelalkyl zeigte, abdestilliert. Hierauf schieden sich bereits grosse Krystalle des Thiopyrins ab. Die Mutterlauge wurde zur Entfärbung mit Tierkohle behandelt und eingedampft. Der Rückstand, der stets etwas Antipyrin enthält (in Folge von Verunreinigung des Kaliumsulfhydrates mit Kalihydrat), wurde aus Wasser mehrmals umkrystallisiert, wobei das Thiopyrin in derben Krystallen anschoss.

In gleich guter Ausbeute kann dieses auch erhalten werden, indem man vom 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol ausgeht:

und dieses in das Jodmethylat überführt. Man erhält letzteres durch vierstündiges Erhitzen des Chlorpyrazols mit etwas mehr als der berechneten Menge Jodmethyl im zugeschmolzenen Rohre auf

100° C, wie von A. Michaelis und R. Pasternack[1] gezeigt ist:



Dieses Jodmethylat behandelt man in derselben Weise mit Kaliumsulfhydrat wie das Chlormethylat. Die Reaktion verläuft glatt nach der Gleichung:

$$C_{11}H_{12}N_2Cl.J + 2KSH = C_{11}H_{12}N_2S + KCl + KJ + H_2S.$$

Auch hier erhält man als Nebenprodukt Spuren von Antipyrin durch Verunreinigung des Kaliumsulfhydrates mit Kaliumhydrat. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Wasser erhält man gut ausgebildete, grosse Krystalle.

Die Umwandlung des Chlormethylates in Thiopyrin erfolgt auch in wässeriger Lösung durch Eindampfen einer solchen mit 10 %iger Kaliumsulfhydratlösung auf dem Wasserbade. Es scheidet sich nach und nach auf der Oberfläche der Flüssigkeit eine ölige Schicht ab, die nach dem Erkalten erhärtet und sodann abgehoben durch Abpressen zwischen Filtrierpapier getrocknet werden kann. Durch Umkrystallisieren aus Wasser erhält man das Thiopyrin analysenrein. Bei dieser Darstellung hat man aber grössere Verluste an Thiopyrin, da das Wasser auf das Kaliumsulfhydrat zersetzend einwirkt nach der Gleichung:

$$KSH + H_2O = H_2S + KOH.$$

[1]) Ber. XXXII, 2408.

Dieses Kalihydrat giebt dann Veranlassung zur Bildung von Antipyrin:

$$C_{11}H_{12}N_2Cl_2 + 2KOH = C_{11}H_{12}N_2O + 2KCl + H_2O.$$

Es ist daher die Herstellung des Thiopyrins stets in alkoholischer Flüssigkeit vorzunehmen, um zu grosse Verluste zu vermeiden.

Das Thiopyrin direkt vom Antipyrin aus darzustellen unter Umgehung des Antipyrinchlorides und des Chlorpyrazols führte zu keinem Resultate.

Durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in eine alkoholische Antipyrinlösung, wie auch durch Behandeln einer solchen mit Kaliumsulfhydrat im Einschmelzrohr bei höherer Temperatur wurde das Antipyrin in keiner Weise verändert.

Die Elementaranalyse der Verbindung wurde in einem mit Kupferoxyd und Bleichromat gefüllten Rohre ausgeführt. Ich erhielt folgende Zahlen:

I. 0,2186 g Substanz = 0,5210 g CO_2 und 0,1210 H_2O
II. 0,1050 g Substanz = 0,2486 g CO_2 und 0,0580 H_2O

Berechnet für $C_{11}H_{12}N_2S$:	Gefunden: I.	II.
C = 64,71 %	64,58 %	64,57 %
H = 5,88 %	6,05 %	6,13 %.

Die Stickstoffbestimmung wurde nach Dumas mit Vorlegen von zwei Kupferspiralen ausgeführt.

I. 0,1524 g Substanz ergaben bei 24° C unter 744 mm Druck 19,4 ccm N.

II. 0,1815 g Substanz bei 23° C unter 742 mm Druck = 23 ccm. N.

Berechnet:	Gefunden:	
	I.	II.
N = 13,72 %	13,96 %	13,93 %

Die Schwefelbestimmung wurde nach Carius mit rauchender Salpetersäure im Rohre ausgeführt. Die vollständige Zersetzung erfolgte erst bei einer Temperatur von 250° C.

I. 0,1824 g Substanz ergaben 0,20875 g $BaSO_4$
II. 0,1550 g Substanz ergaben 0,17655 g $BaSO_4$

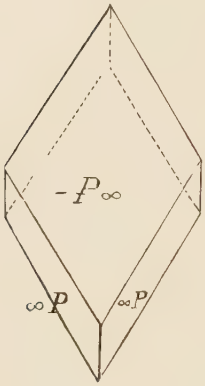
Berechnet:	Gefunden:	
	I.	II.
S = 15,69 %	15,72 %	15,60 %

Das Thiopyrin stellt messbare, grosse, farblose, tafelförmige, schön irisierende Krystalle des monoklinen Systems dar, die bei 166° C schmelzen. Krystalle von 0,5 Gramm Schwere wurden leicht durch langsames Auskrystallisieren erhalten. Auf Grund der Untersuchung durch Herrn cand. chem. F. Lindner im hiesigen mineralogischen Institut unter Leitung von Herrn Professor Dr. Geinitz zeigen die Krystalle folgendes Verhalten:

Thiopyrin krystallisiert in Formen des monoklinen Systems, und zwar in Kombinationen von Prisma und negativem Hemiorthodoma Fig. I, Prisma, zweien Pyramiden und positivem Hemiorthodoma Fig. II, Spaltbarkeit nach OP, und Prisma, Pyramide,

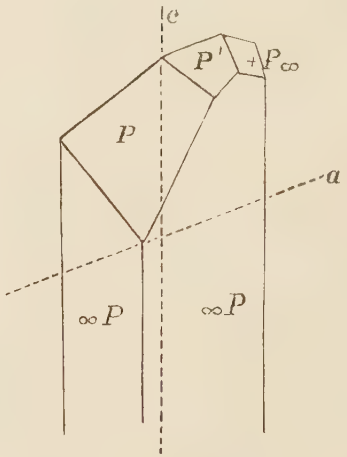
negativem Hemiorthodoma und Klinopinakoid Fig. III. und IV.

Fig. I.



∞P = Prisma
$-P\ \infty$ = negativ. Hemiorthodoma

Fig. II.



P u. P' = Pyramide
∞P = Prisma
$+P\ \infty$ = positiv. Homiorthodoma

Fig. III.

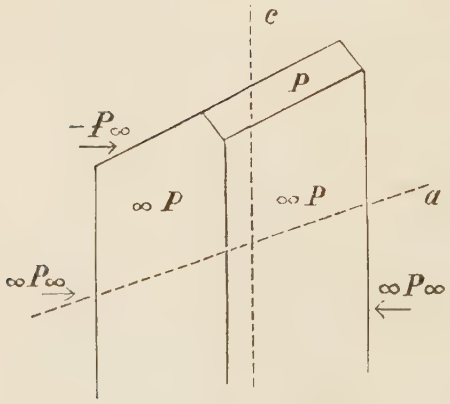
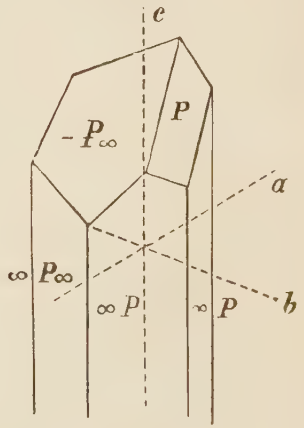


Fig. IV.



$-P\ \infty$ = negatives Hemiorthodoma, P = Pyramide, $\infty P\ \infty$ = Klinopinakoid, ∞P = Prisma.

Es ist in kaltem Wasser mässig leicht, in heissem Wasser, Alkohol, Chloroform, verdünnten Säuren und Eisessig leicht, in Natronlauge, heissem Amylalkohol, Toluol und Benzol schwerer und in Äther und Ligroïn unlöslich.

Es zeigt nicht die gebräuchlichen Antipyrinreaktionen: Eisenchloridlösung ruft keine blutrote Färbung hervor, sondern nur eine vorübergehende Grünfärbung, und Natriumnitrit erzeugt in Lösung beim Ansäuern mit Essigsäure keine grüne Färbung.

Als besonderes Reagenz auf Thiopyrin und seine Salze dient die schweflige Säure, welche beim Hinzufügen zu einer wässerigen Lösung einen gelben, krystallinischen Niederschlag hervorruft.

Ferrocyankalium giebt in salzsaurer Lösung einen weissen, Ferricyankalium einen grünen Niederschlag.

Durch Platinchloridlösung fällt aus salzsaurer Lösung ein braunrotes, durch Chlorgoldlösung ein fleischfarbener und durch Quecksilberchloridlösung ein weisser Niederschlag aus.

Das Thiopyrin ist eine starke Base, die z. B. mit mässig konzentrierter Salzsäure oder Schwefelsäure gut ausgebildete Salze bildet.

Bezüglich des physiologischen und pharmakologischen Verhaltens des Thiopyrins hatte Herr Prof. Kobert die Freundlichkeit, mir nach den mit Herrn Stolzenberg angestellten Versuchen folgendes mitzuteilen:[1]

---

[1]) Herrn Prof. Dr. R. Kobert erlaube ich mir auch an dieser Stelle für seine freundlichen Bemühungen meinen herzlichsten Dank abzustatten.

Ein Teil des in nicht zu kleinen Dosen eingegebenen oder unter die Haut gespritzten oder endlich direkt ins Blut injizierten Thiopyrins verlässt den Organismus des Hundes unverändert durch den Harn. Der Nachweis, dass die aus dem Harne ausgeschüttelte oder sonst wie abgeschiedene Substanz Thiopyrin ist, gelang nicht nur durch alle für Thiopyrin vorhandenen Reagenzien (wie z. B. durch Bildung der Krystalle mit schwefliger Säure), sondern auch durch Bestimmung des Schmelzpunktes.

Zweitens erscheint nach Einführung der Substanz im Harn des Hundes ein Chromogen, welches sich aus dem eingedunsteten Harne mit rotbrauner Farbe abscheiden lässt.

Drittens erscheint im Harn des Hundes, wenigstens falls die Einfuhr des Thiopyrins subkutan oder intravenös und in grösserer Dose erfolgt war, Glukuronsäure, welche durch optische Aktivität (Linksdrehung) und intensive Reduktionskraft für alkalische Kupferlösung bei stärkerem Erhitzen ausgezeichnet ist.

Ein Teil der eingeführten Substanz erscheint viertens, falls sehr grosse Mengen in der Weise wie vorhin eingeführt werden, im Harn unter Umständen als mit Hefe vergärbare Substanz. Im Ganzen wurde im Laufe von zweimonatlicher Einspritzung diese Vergärbarkeit des Harns sechs mal in Mengen wahrgenommen, welche auf etwas mehr als ein halbes Prozent Zucker schliessen lassen. Den Nachweis, dass es wirklich eine Glukose ist, durch Darstellung des Glukosazons zu führen, gelang (bei dem einzigen bis jetzt in dieser Hinsicht gemachten

Versuche) allerdings nicht. Diese fragliche Zuckersubstanz ist stets nur vorhanden, wenn auch Glukuronsäure da ist, wodurch ihre Identifizierung sehr erschwert wird.

Eine fünfte bei jeder Form der Darreichung sich aus Thiopyrin im Hundekörper bildende Substanz, welche im Harn zur Ausscheidung kommt und namentlich beim Stehen dem Harn einen Geruch giebt, wie ihn zersetzte Cystin- und Cysteïnharne zeigen, ist unzweifelhaft schwefelhaltig und giebt beim Kochen mit bleihaltiger Natronlauge einen schwarzen Niederschlag. Nach Einführung grosser Mengen von Thiopyrin unter die Haut war diese Substanz recht reichlich vorhanden, aber auch beim Verfüttern kleinerer Dosen fehlt sie nicht. Der Harn täuscht also nach Einführung des Thiopyrins eine akute Cystinurie vor. Diese Ähnlichkeit wird dadurch noch grösser, dass der Harn unserer Versuchshunde, die seit Jahren nur Fleisch fressen und daher nie alkalischen Harn haben, unter der Einwirkung des Thiopyrins wie bei der Cystinurie alkalisch wird, und zwar in einem sehr hohen Grade, ähnlich wie dies nur noch nach Einführung von Rhodankalium beobachtet wurde. Die Alkalescenz beruht auf der Abwesenheit von Karbonaten. (Es versteht sich von selbst, dass vor der Vergährung mit Hefe der Harn erst neutralisiert, ja schwach sauer gemacht und durch Aufkochen von aller darin gelösten CO_2 befreit wurde.)

Aus allem Gesagten geht hervor, dass das Thiopyrin in physiologisch-chemischer Hinsicht eine

ungemein interessante Substanz ist, welche ohne Frage weiterer Prüfung wert ist.

In pharmakologischer Beziehung wurde folgendes festgestellt:

1. Wirkung auf's Blut: Weder die Blutkörperchen der Pflanzenfresser (Rind), noch die der Fleischfresser (Hund), noch die der Frösche werden von dem Mittel aufgelöst. Das Haemoglobin wird nicht in Methaemoglobin noch in andere Umwandlungs- und Zersetzungsprodukte übergeführt. Diese Thatsachen gelten selbst für Konzentrationen, welche die eventuell am Menschen zur Verwendung kommenden bedeutend übertreffen. Im Gegensatz zu vielen modernen Fiebermitteln ist das Thiopyrin also kein Blutgift, wenigstens nicht bei Versuchen extra corpus und nicht bei den nachstehend besprochenen Versuchen. Dazu stimmt, dass der Harn der Versuchstiere niemals Zersetzungsprodukte von Blutfarbstoff oder gar unverändertes Blut enthielt.

2. Wirkung auf die Niere: Viele moderne Mittel schädigen die Niere und bewirken Albuminurie und Cylindrurie. Das Thiopyrin thut keins von beiden, wofern die nachstehenden Dosen eingehalten werden.

3. Lokal reizende Wirkung: Chinin und mehrere moderne Fiebermittel wirken lokal reizend auf Schleimhäute. Das Thiopyrin wurde in der Dose von 0,5 g von einem Mittelhund viele Tage ohne Störung mit dem Fleisch aufgenommen. Bei mehrmaliger Darreichung von je 1,0 g an drei aufeinander folgenden Tagen erfolgte nur einmal etwas

Erbrechen und etwas Diarrhöe. Von der Haut befreite ganze Hinterextremitäten von Fröschen, welche in die 1%ige Lösung (in physiol. Kochsalzlösung) des Mittels gelegt wurden, zeigten weder Zuckungen noch sonstige abnorme Erscheinungen. Das Mittel wirkt also garnicht reizend oder nur sehr schwach.

4. Allgemeinerscheinungen wurden an dem genannten Hunde überhaupt nicht wahrgenommen. Auffallende störende Nebenwirkungen scheint das Mittel daher selbst bei vielmaligen innerlichen Dosen von 0,5—1,0 g pro Tag beim Warmblüter, pro 10 kg Körpergewicht nicht zu besitzen. Auch subkutan und intravenös wird es auffallend gut vertragen.

5. Toxische Wirkungen wurden nur am Frosch erzielt. Nach 0,04 g bekamen mittelgrosse Eskulenten (40—50 g Gewicht) sehr heftige Krampfanfälle, welche den durch Pikrotoxin erzielbaren sehr ähnlich waren. Sie bestanden in Streckkrämpfen, welche anfallsweise auftraten und 12 Stunden lang immer wiederkehrten. Auch der bei Pikrotoxin- und Barytvergiftung oft auftretende Quackreflex war vorhanden. Abschneiden des Kopfes hob die Krämpfe nicht auf; sie gehen also auch mit vom Rückenmarke aus. Kräftige Tiere können sie überstehen und wieder ganz normal werden. Die gleiche Dose Antipyrin stört das Wohlbefinden der Frösche überhaupt nicht. Es ist zu vermuten, dass im Stadium der Reizung des

Centralnervensystems der Blutdruck erhöht ist. Die betreffenden Versuche fehlen noch.

6. Versuche am isolierten Froschherzen (am Williams'schen Apparate) zeigten, dass das Mittel bei den in Betracht kommenden Dosen nicht schädigt.

Salzsaures Salz.

$C_{11} H_{12} N_2 S . H Cl + H_2 O$.

Löst man Thiopyrin in überschüssiger, verdünnter Salzsäure und dampft die Lösung zur Krystallisation ein, so hinterbleibt zunächst eine ölige Flüssigkeit, aus der allmählich das salzsaure Salz in grossen, wasserhellen Krystallen anschiesst. Diese filtriert man ab, wäscht mit Äther nach und trocknet sie auf einer Thonplatte über Schwefelsäure im Vakuum.

Die Verbindung ist beständig, in Wasser sehr leicht löslich. Die Krystalle des so dargestellten Salzes schmelzen bei 128° C.

Chlorbestimmung:

0,2766 g wasserfreie Substanz ergaben 0,1634 g Ag Cl.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{11} H_{12} N_2 S . H Cl$:	
$Cl = 14{,}76\ \%$	$14{,}77\ \%$.

Platindoppelsalz.

$(C_{11} H_{12} N_2 S . H Cl)_2 Pt Cl_4 + 2 H_2 O$.

Versetzt man eine Lösung von Thiopyrin in verdünnter Salzsäure tropfenweise mit überschüssiger konzentrierter Platinchloridlösung, so fällt das Platindoppelsalz als ein voluminöser, braunroter Nieder-

schlag aus. Diesen filtriert man ab, wäscht ihn mit verdünnter Salzsäure nach und trocknet ihn auf Thontellern. Die Verbindung ist nicht krystallinisch zu erhalten, enthält zwei Moleküle Krystallwasser und schmilzt bei circa 215° C unter Zersetzung.

Krystallwasserbestimmung:

0,1986 g Substanz ergaben, bei 110° C getrocknet, einen Verlust von 0,0083 g H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
$H_2O = 4{,}22\,\%$	$4{,}17\,\%$.

Platinbestimmung:

Diese wurde mit dem entwässerten Platindoppelsalz ausgeführt.

0,1903 g Substanz ergaben 0,0454 Platin.

Berechnet	Gefunden:
für $(C_{11}H_{12}N_2S.HCl)_2PtCl_4$	
$Pt = 23{,}79\,\%$	$23{,}85\,\%$

Schwefelsaures Salz.

$C_{11}H_{12}N_2S.H_2SO_4$.

Thiopyrin wird in verdünnter Schwefelsäure gelöst, und die Lösung zur öligen Konsistenz eingedampft. Das Salz krystallisiert dann, namentlich bei Winterkälte, in wasserhellen, würfelförmigen Krystallen aus; man filtriert dieselben ab, wäscht mit Äther nach und trocknet sie im Vakuum-Exsikkator.

Die Substanz ist in Wasser sehr leicht löslich und zeigt einen Schmelzpunkt von 128°. Beim längeren Stehen an der Luft färbt das Salz sich gelb.

Schwefelsäurebestimmung:

Die wässerige Lösung wurde mit Chlorbaryum gefüllt.

0,2495 g Substanz ergaben 0,1680 $BaSO_4$ = = 0,0811 H_2SO_4.

Berechnet:	Gefunden:
$H_2SO_4 = 32{,}45\ \%$	$32{,}55\ \%$

Silberdoppelsalz.

$C_{11}H_{12}N_2S.AgNO_3 + H_2O$

Dieses Salz erhält man durch Hinzufügen einer Lösung von salpetersaurem Silber zu einer wässerigen Lösung des Thiopyrins in Form langer weisser Nadeln, die sich jedoch erst nach einiger Zeit ausscheiden. Die Verbindung schmilzt um 110° C unter Zersetzung und krystallisiert mit einem Molekül Wasser.

Krystallwasserbestimmung:

0,1245 g Substanz ergaben, bei 100° C getrocknet, einen Verlust von 0,0057 g H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
$H_2O = 4{,}59\ \%$	$4{,}58\ \%$

Silberbestimmung:

Zu dieser wurde das Salz in verdünnter Salpetersäure gelöst und mit Salzsäure gefällt.

0,2375 g Substanz ergaben 0,0870 Ag Cl.

Berechnet:	Gefunden:
$Ag = 27{,}55\ \%$	$27{,}58\ \%$.

Golddoppelsalz.

$(C_{11}H_{12}N_2S.HCl)AuCl_3$

Man versetzt eine wässerige, mit Salzsäure angesäuerte Thiopyrinlösung tropfenweise mit Chlor-

goldlösung, worauf das Goldsalz als fleischfarbener, voluminöser Niederschlag ausfällt. Diesen filtriert man sofort ab, wäscht ihn mit Wasser nach und trocknet im Vakuum über Schwefelsäure. Das Salz zersetzt sich schon bei 100° C.

Goldbestimmung:

0,1230 g Substanz ergaben 0,0446 g Au.

Berechnet:	Gefunden:
Au = 36,16 %	36,26 %

Quecksilberdoppelsalz.

$C_{11} H_{12} N_2 S . Hg Cl_2$.

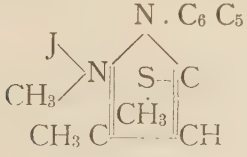
Fügt man zu einer wässerigen Thiopyrinlösung Quecksilberchloridlösung hinzu, so fällt die Verbindung sofort als weisser, schwerer Niederschlag aus. Da derselbe nicht krystallinisch zu erhalten ist, so digeriert man ihm mit heissem Wasser, bis jede Spur von anhaftendem Quecksilberchlorid entfernt ist, und trocknet ihn auf einer porösen Thonplatte.

Quecksilberbestimmung:

0,2155 g Substanz ergaben 0,1064 Hg S.

Berechnet:	Gefunden:
Hg = 42,11 %	42,37 %.

Jodmethylat des Thiopyrins.



Lässt man auf das Thiopyrin in methylalkoholischer Lösung Methyljodid einwirken, so erhält man ein

quaternäres Jodid, indem ein Molekül des Thiopyrins ein Molekül des Jodmethyls addiert. Das Jodatom tritt an das Stickstoffatom in der 2-Stellung, während die Methylgruppe an das Schwefelatom tritt, entsprechend der Formel der Antipyrinjodalkylate[1] oder, wie Knorr sie nennt, Antipyrin-pseudojodalkylate. Man erhitzt ein Molekül des Thiopyrins mit etwas mehr als der berechneten Menge Jodmethyl am Rückflusskühler ungefähr zwei Stunden lang auf dem Wasserbade. Den Kolbeninhalt fällt man mit Äther, wäscht das Pulver zur Entfernung des überschüssigen Jodmethyls verschiedene Male mit Äther aus und krystallisiert es aus Alkohol oder Wasser um. Aus Wasser krystallisiert es mit einem Molekül Krystallwasser. Man erhält so längliche derbe Krystalle, die unlöslich sind in Äther und Benzol, leicht löslich in Wasser und Alkohol. Der Schmelzpunkt liegt bei 192° C.

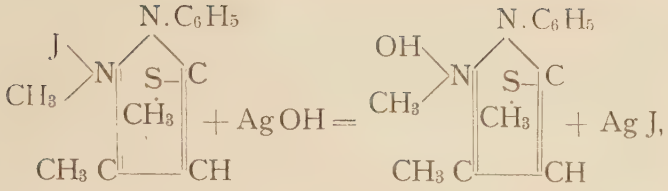
Jodbestimmung:

0,1852 g aus Alkohol umkrystallisierte Substanz ergaben 0,1259 g Ag J.

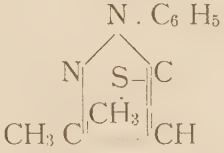
Berechnet:	Gefunden:
J = 36,71 %	36,77 %

Feuchtes Silberoxyd setzt aus dem Jodmethylat die stark alkalisch reagierende Ammoniumbase in Freiheit,

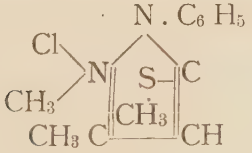
[1]) Ann. 293,5.



die in der Wärme bei längerer Erhitzung Methylalkohol abspaltet unter Bildung des Thiomethylesters des 1-Phenylpyrazols[1], der auch glatt bei der Destillation des Jodmethylates unter Abspaltung von Jodmethyl entsteht.



Chlormethylat des Thiopyrins.



Man erhält diese Verbindung durch Behandeln des Jodmethylates mit Chlorsilber oder durch Behandeln der freien Ammoniumbase mit Salzsäure. Zur Darstellung wird ein Teil des Jodmethylates in Wasser gelöst und mit ungefähr der fünffachen Menge des erforderlichen Chlorsilbers, das kurz zuvor aus Silbernitratlösung mit Salzsäure gefällt war, im Kölbchen auf dem Wasserbade einige Zeit

[1]) Dieses ist von Herrn Prof. Michaelis festgestellt und unterliegt zur Zeit der Untersuchung.

erwärmt. Die Reaktion geht sofort vor sich, indem das in Wasser suspendierte Chlorsilber durch das entstehende Jodsilber gelb gefärbt erscheint. Das Halogensilber trennt man nach dem Erkalten des Gemisches durch Filtration von der wässerigen Lösung, die das gebildete Chlormethylat enthält, zieht es einige Male mit Wasser aus und dampft die Filtrate auf dem Wasserbade zur Krystallisation ein. Das gebildete Chlormethylat bleibt erst bei fast vollkommener Trockene als weisse Masse zurück.

In Wasser ist die Verbindung äusserst leicht löslich. Sie lässt sich gut krystallisiert erhalten durch Lösen in möglichst wenig wasserfreiem Alkohol und Stehenlassen bis nahe zum Verdunsten des Lösungsmittels im Vakuumexsikkator. Es scheiden sich dann farblose Nadeln aus, die bei 123° C unter Zersetzung schmelzen.

Chlorbestimmung:

0,1040 g Substanz ergaben 0,0580 g Ag Cl.

Berechnet:	Gefunden:
Cl = 13,95%	13,87%

Platindoppelsalz dieses Chlormethylates.

$(C_{11}H_{12}N_2S.CH_3Cl)_2PtCl_6$.

Die wässerige Lösung des Chlormethylates wird mit Salzsäure versetzt und tropfenweise Platinchloridlösung hinzugefügt, worauf die Verbindung in Form orangegelber Blättchen ausfällt. Durch Waschen mit angesäuertem Wasser und durch Trocknen auf Thontteller reinigt man die Krystalle,

aber besser noch durch Umkrystallisieren aus salzsäurehaltigem Alkohol. Das Salz enthält kein Krystallwasser und schmilzt ungefähr bei 260° C unter Zersetzung.

Platinbestimmung:

0,1590 g Substanz ergaben 0,0342 g Pt.

Berechnet:	Gefunden:
Pt = 21,22 %	21,51 %

Chlorbenzoylat des Thiopyrins.

$C_{11}H_{12}N_2S.C_6H_5CO.Cl$.

Wie sich das Thiopyrin mit Jodmethyl vereinigt, so vermag es auch Säurechloride zu addieren. Diese Vereinigung erfolgt sogar viel schneller und leichter als die Addition des Jodmethyls. Sie tritt leicht ein, wenn man Thiopyrin und Benzoylchlorid mit einander mischt, und zwar in derselben Weise wie beim Antipyrin, entsprechend den Beobachtungen von L. Knorr und P. Rabe.[1]

Zur Darstellung des Chlorbenzoylates versetzt man eine Lösung von Thiopyrin in Benzol mit Benzoylchlorid. Das Additionsprodukt scheidet sich dann nach einiger Zeit als dicker, weisser Brei aus, der mit Benzol gut ausgewaschen und im Vakuum getrocknet wird.

Das Thiopyrinchlorbenzoylat schmilzt unter vorhergehendem Sintern bei 100° C. Es ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, unlöslich

[1]) Ann. 293, 42.

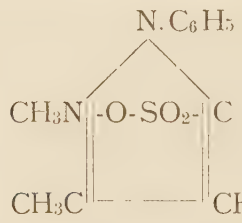
in Äther, Benzol und Toluol. Versetzt man die Chloroformlösung des Chlorbenzoylates vorsichtig mit Benzol oder Toluol, so krystallisiert der Körper in weissen, voluminösen Nadeln aus

Chlorbestimmung:

0,1200 g Substanz ergaben 0,0520 Ag Cl.

Berechnet:	Gefunden:
Cl = 10,68 %	10,72 %

1-Phenyl-2,3-dimethyl-5,2-oxythiopyrazol.



$(C_{11}H_{12}N_2SO_3 + H_2O)$

Diese Verbindung wurde zuerst erhalten beim Versuch, Thiopyrin in wässeriger Lösung zu bromieren.

Zu einer wässerigen Lösung des Thiopyrins fügt man so lange Bromwasser hinzu, als die gelbe Farbe des Broms noch verschwindet. Die Flüssigkeit wird dann auf dem Wasserbade zur Krystallisation eingedampft, worauf das Oxydationsprodukt in weissen, seidenartigen Nadeln, die sich in sternförmigen Haufen zusammensetzen, auskrystallisiert. Man befreit die Krystalle von der Mutterlauge, die Bromwasserstoffsäure enthält, durch

Absaugen, wäscht sie mit Wasser nach und krystallisiert sie aus heissem Wasser um. Die Reaktion tritt in folgendem Sinne auf:

$$C_{11}H_{12}N_2S + 6\,Br + 4\,H_2O = (C_{11}H_{12}N_2SO_3 + H_2O) + 6\,HBr.$$

Auf bequemere Art erhält man das Oxydationsprodukt durch Einleiten von Chlorgas in eine wässerige Thiopyrinlösung, wobei es sich je nach dem Grade der Verdünnung bereits in der Kälte ausscheidet. Die Flüssigkeit, die auch Chlorwasserstoffsäure enthält, wird erwärmt, um das überschüssige Chlor zu verjagen, und zur Krystallisation eingedampft. Die weitere Behandlung ist wie vorher. Das auf diese Weise gewonnene Produkt zeichnet sich durch seine grosse Reinheit aus. Der chemische Vorgang ist folgender:

$$C_{11}H_{12}N_2S + 6\,Cl + 4\,H_2O = (C_{11}H_{12}N_2SO_3 + H_2O) + 6\,HCl.$$

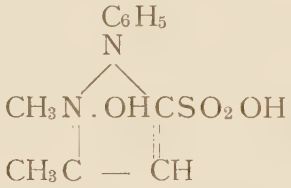
Ferner entsteht das Oxythiopyrazol beim Oxydieren des Thiopyrins mit Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung. Dieses führt man in der Weise aus, dass man eine mit Schwefelsäure versetzte wässerige Thiopyrinlösung mit soviel von einer konzentrierten Kaliumpermanganatlösung zusammenbringt und auf dem Wasserbade erhitzt, bis die violette Färbung nicht mehr verschwindet. Nimmt man keinen Überschuss des Oxydationsmittels, so erhält man bei der Krystallisation stets etwas unverändertes Thiopyrin zurück. Die Flüssigkeit wird heiss filtriert und zur Krystallisation

eingedampft, worauf die Verbindung in derben goldgelben Nadeln auskrystallisiert. Diese reinigt man durch Kochen der wässerigen Lösung mit Tierkohle und Umkrystallisieren aus heissem Wasser.

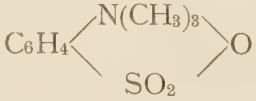
Salpetersäure und salpetrige Säure wirken gleichfalls oxydierend auf das Thiopyrin ein.

Das Oxythiopyrazol zeigt weder sauren noch basischen Charakter. Es ist löslich in Wasser, Eisessig, Alkalien und Säuren, schwerer dagegen in Alkohol, unlöslich in Chloroform, Äther, Toluol und Tetrachlorkohlenstoff und krystallisiert mit einem Molekül Krystallwasser. Der Schmelzpunkt liegt bei 293 °C.

Die Verbindung ist wahrscheinlich das innere Salz der Verbindung,



die gleichzeitig Sulfonsäure und Ammoniumhydroxyd ist, und entspricht dem von Griess dargestellten Trimethylsulfanilsäureanhydrid,



das auch ähnliche Eigenschaften wie die vorliegende Verbindung besitzt.

Krystallwasserbestimmung:

Eine durch Trocknen auf 120 ° C vorgenommene Wasserbestimmung gab folgende Daten:

0,3374 g Substanz verloren 0,0226 g H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
H_2O = 6,67 %	6,69 %.

Kohlenwasserstoffbestimmung:

0,1318 g wasserfreie Substanz ergaben 0,2536 CO_2 und 0,0604 H_2O.

Berechnet auf wasserfreie Substanz:	Gefunden:
C = 52,38 %	52,48 %
H = 4,76 „	5,09 „

Dibromid des Thiopyrins.

$C_{11}H_{12}N_2S.Br_2$.

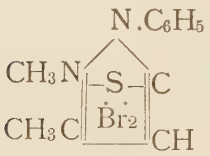
Löst man Thiopyrin in chemisch reinem Chloroform und fügt Brom in Chloroformlösung im Überschuss hinzu, so scheidet sich das Additionsprodukt zunächst als braunrotes Öl ab, das bei längerem Reiben mit einem Glasstabe allmählich in ein amorphes orangegelbes Pulver übergeht. Unterbricht man die Krystallisation nicht, so scheidet sich die Verbindung in kleinen rubinroten Krystallen ab. Das Pulver wird gereinigt durch Auswaschen mit Chloroform und, um es trocken zu erhalten, auf Thonteller in einen Absaugeexsikkator gebracht. Es ist unlöslich in Chloroform, Äther, Benzol und Toluol, löslich in Wasser. Der Schmelzpunkt liegt bei 154° C. Da man das Dibromid nicht umkrystallisieren kann, haftet ihm leicht Brom an, worauf bei der Analyse Rücksicht zu nehmen ist.

Brombestimmung:

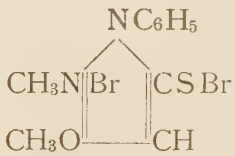
0,1290 g Substanz ergaben 0,1360 Ag Br.

Berechnet:	Gefunden:
Br = 43,96 %	44,81 %.

Die beiden Bromatome sind nicht fest gebunden, sodass sich das Gesammtbrom in wässeriger Lösung direkt durch Silbernitrat fällen lässt. Kocht man die Verbindung mit feuchtem Silberoxyd, so geht alles Brom heraus. Dasselbe tritt ein beim Kochen mit Natronlauge. Die Konstitutionsformel kann entweder

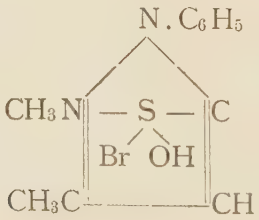


oder



sein, zwischen denen nur sehr schwer eine sichere Entscheidung zu treffen sein wird.

Löst man das Bromsalz in Wasser und verdampft dasselbe, so bleibt ein dickflüssiges gelbbraunes Öl zurück, welches nicht krystallinisch erhalten werden konnte. Dasselbe löst sich klar in Wasser. Die Analyse deutet auf ein Monobromadditionsprodukt hin, in dem ein Bromatom durch die OH-Gruppe ersetzt ist:



Brombestimmung:

0,3915 g Substanz ergaben 0,2442 g Ag Br.

Berechnet:	Gefunden:
Br = 26,58 %	26,54 %.

Fast die gleiche Zahl würde aber auch das bromwasserstoffsaure Thiopyrin geben. In der That erhielt man durch Neutralisation der Lösung mit Soda und Ausziehen des eingedampften Rückstandes mit Alkohol Thiopyrin. Es lässt sich jedoch nicht mit Sicherheit feststellen, ob dieses direkt oder in Folge einer tieferen Zersetzung sich bildet.

Dichlorid des Thiopyrins.

$C_{11}H_{12}N_2SCl_2$.

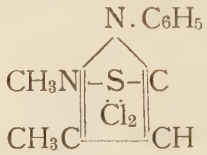
In eine Lösung des Thiopyrins in reinem Chloroform leitet man einen trockenen Chlorstrom. Die Flüssigkeit nimmt nach und nach eine goldgelbe Farbe an, und es scheidet sich je nach der Verdünnung bereits beim Einleiten das Dichlorid in Form goldgelber Nadeln aus. Diese reinigt man sofort durch Waschen mit Chloroform und bringt sie schnell in einem Absaugeexsikkator zum Trocknen, da sie an der Luft sofort Feuchtigkeit anziehen. Die Verbindung ist klar löslich in Wasser; der Schmelzpunkt lässt sich wegen der hygroskopischen Beschaffenheit nicht genau feststellen.

Chlorbestimmung:

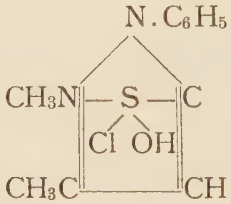
0,2160 g Substanz ergaben 0,2220 Ag Cl.

Berechnet:	Gefunden:
Cl = 25,80 %	25,42 %.

Das Dichlorid verhält sich gegen feuchtes Silberoxyd und gegen Natronlauge in gleicher Weise wie das Dibromid. Die Konstitutionsformel ist demnach vielleicht folgende:



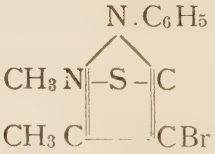
In Wasser gelöst und eingedampft hinterlässt es ebenfalls ein dickes gelbbraunes Öl, welches auf ein Monochlorprodukt hindeuten lässt, in dem ein Chloratom durch die OH-Gruppe ersetzt ist:



Bei der Chlorbestimmung ergaben 0,3660 g Substanz = 0,2020 Ag Cl.

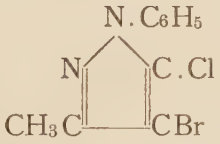
Berechnet:	Gefunden:
Cl = 13,84 %	13,76 %.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-Brom-5,2-thiopyrazol.



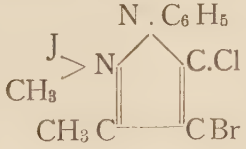
Wie aus dem oben Angegebenen hervorgeht, lässt sich ein Monobromsubstitutionsprodukt des Thiopyrins nicht durch Zusammenbringen von Brom

und Thiopyrin in Chloroformlösung darstellen, da hier das Dibromid entsteht. Es lag nun nahe ein Bromthiopyrin, entsprechend dem Bromantipyrin, indirekt herzustellen, indem man vom 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol ausgeht und das von A. Michaelis und R. Pasternack[1] zuerst erhaltene 1-Phenyl-3-methyl-4-Brom-5-chlorpyrazol darstellt.



Von diesem stellt man sich das Jodmethylat her und behandelt dasselbe mit Kaliumsulfhydrat, worauf man das Bromthiopyrin erhält, entsprechend der Gewinnung des Thiopyrins durch Behandeln des Jodmethylates des Chlorpyrazols mit Kaliumsulfhydrat.

Darstellung des Jodmethylates des 1-Phenyl-3-methyl-4-Brom-5-Chlorpyrazols.



Erhitzt man das 4-Brom-5-chlorpyrazol in methylalkoholischer Lösung mit überschüssigem Jodmethyl vier Stunden auf 90—100° C, so entsteht obige Verbindung durch einfache Addition des Jod-

[1]) Ber. XXXII. 2409

methyls. Der Rohrinhalt wird mit Äther ausgeschüttelt und der Niederschlag aus Alkohol und Äther umkrystallisiert. Das Additionsprodukt bildet weisse Blättchen, die in Wasser und Alkohol löslich sind und bei 230 ° C schmelzen.

Es ist noch zu bemerken, dass so das Chloratom des Chlorpyrazols nicht gleichzeitig durch Jod substituiert wurde.

Jodbestimmung:

Das Jodsilber wurde aus wässeriger Lösung gefällt.

0,1216 g Substanz ergaben 0,0694 g AgJ.

Berechnet:	Gefunden:
J = 30,71 %	30,83 %.

Darstellung des 4-Bromthiopyrins.

$C_{11}H_{12}N_2SBr$.

Das oben beschriebene Jodmethylat wird in alkoholischer Lösung mit Kaliumsulfhydrat behandelt und zwar in derselben Weise wie bei der einen Gewinnung des Thiopyrins das Jodmethylat des Chlorpyrazols mit Kaliumsulfhydrat. Das Rohprodukt krystallisiert aus Alkohol in derben grossen Krystallen, die bei 188° C schmelzen. Aus Wasser krystallisiert es in weissen Nadeln. Es ist löslich in Alkohol und verdünnten Säuren, schwerer in Wasser und unlöslich in Äther. Mit Silbernitrat in wässeriger Lösung versetzt, bildet es ein Silbersalz, welches eine weisse voluminöse Masse darstellt.

Brombestimmung:

0,2128 g Substanz ergaben 0,1402 g Ag Br.

Berechnet:	Gefunden:
Br = 28,27 %	28,01 %.

Schwefelbestimmung:

Die vollständige Zersetzung im Schiessrohr erfolgte erst bei 250 ° C.

0,2618 g Substanz ergaben 0,2200 $BaSO_4$.

Berechnet:	Gefunden:
S = 11,31 %	11,53 %.

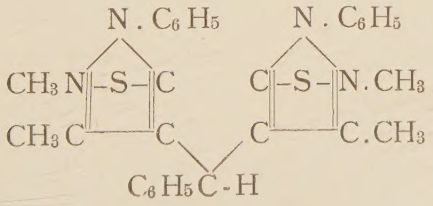
Stickstoffbestimmung:

0,1534 g Substanz ergaben bei 15 ° C unter 761 mm Druck 13 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
N = 9,89 %	9,95 %.

Verhalten des Thiopyrins gegen Aldehyde.

Wie aus den Brom- und Chloradditionsprodukten hervorgeht, ist Halogen in die 4-Stellung des Thiopyrins direkt nicht einzuführen. Ich versuchte nun die 4-Stellung direkt zu besetzen, indem ich Kondensationsversuche mit Formaldehyd, Benzaldehyd und Salicylaldehyd anstellte. So hoffte ich z. B. ein Benzilidenbisthiopyrin zu erhalten:



Diese Versuche verliefen jedoch resultatlos. Die Aldehyde lösten das Thiopyrin in der Kälte klar auf, jedoch wurde es bei längerem Stehen nicht verändert, auch nicht durch Erwärmen und Hinzufügen von rauchender Salzsäure. Bei der Destillation mit Wasserdampf gingen die Aldehyde unverändert über, während Thiopyrin im Rückstand verblieb.

Vorstehende Arbeit wurde von mir im chem. Laboratorium der Universität Rostock auf Veranlassung des Herrn Professor Dr. A. Michaelis ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, diesem meinem hochverehrten Lehrer auch an dieser Stelle für die mir zu jeder Zeit in liebenswürdiger Weise zu teil gewordene Unterstützung bei meinen Arbeiten herzlichst zu danken.